



INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION PARA TITULACION DE GRADO DE LAS CARRERAS DE CIENCIAS DE LA SALUD

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

**Revisión de las manifestaciones neurológicas y su respectivo
manejo en pacientes afectados por el virus que produce COVID-
19**

AUTOR

MUÑOZ CHAVEZ MARLON OLIVIO

TUTOR

Dr. Sancan Moran Vinicio

MANTA - MANABI - ECUADOR

JUNIO – 2022

CODIGO TITULACION: FCM-TM-124

Curiginal

Document Information

Analyzed document	TESIS INFORME FINAL - marlon muñoz para urkund.docx (D140270494)
Submitted	2022-06-14T04:53:00.0000000
Submitted by	vanessa
Submitter email	vanessa.luzardo@uleam.edu.ec
Similarity	11%
Analysis address	vanessa.luzardo.uleam@analysis.urkund.com

Sources included in the report

W	URL: https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/ Fetched: 2022-06-14T04:54:00.0000000	 2
W	URL: https://www.nature.com/articles/s43587-021-00114-7 Fetched: 2021-09-17T03:08:08.8870000	 2
SA	2389-analizar.pdf Document 2389-analizar.pdf (D76441537)	 10
SA	AR-675-COVID.doc Document AR-675-COVID.doc (D110328572)	 9
W	URL: http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760/790Castell Fetched: 2022-06-14T04:54:00.0000000	 5
SA	Marco Teórico Tesis COVID19 Corregido.docx Document Marco Teórico Tesis COVID19 Corregido.docx (D85429946)	 6
W	URL: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf Fetched: 2022-06-14T04:54:00.0000000	 1
SA	FORO #2 - COVID-19 Y SISTEMA NERVIOSO.docx Document FORO #2 - COVID-19 Y SISTEMA NERVIOSO.docx (D111056493)	 6
SA	FORO 2 - REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA COVID19 Y SISTEMA NERVIOSO.docx Document FORO 2 - REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA COVID19 Y SISTEMA NERVIOSO.docx (D111050006)	 7
SA	Foro parte 2 segundo parcial neurologia 1.docx Document Foro parte 2 segundo parcial neurologia 1.docx (D111050577)	 1
SA	Foro #2.docx Document Foro #2.docx (D111041932)	 2
SA	gallardo_dávila_a_TFG.pdf..pdf Document gallardo_dávila_a_TFG.pdf..pdf (D135731131)	 1

	NOMBRE DEL DOCUMENTO:	CÓDIGO: PAT-G1-F-010
	CERTIFICADO DE TUTOR(A)	REVISIÓN: 2
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO	Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad CIENCIAS MEDICAS de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido y revisado el trabajo de investigación bajo la autoría del estudiante MUÑOZ CHAVEZ MARLON OLIVIO, legalmente matriculados en la carrera de MEDICINA, período académico 2021-2022, cumpliendo el total de 440 horas, bajo la opción de titulación de REVISION SISTEMÁTICA, cuyo tema del proyecto es "REVISION DE LAS MANIFESTACIONES Y SU RESPECTIVO MANEJO EN PACIENTES AFECTADOR POR EL VIRUS QUR PRODUCE COVID-19".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 13 de junio de 2022.

Lo certifico,



Dr. Sancan Moran Ariot V.
REGISTRO 14465
C.I. 1309280202

Dr. Sancan Moran Ariot
Docente Tutor
Área: EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGACION

DECLARACION DE AUTORIA

EL autor de esta investigación declara que el trabajo presentado con el título **“Revisión de las manifestaciones neurológicas y su respectivo manejo en pacientes afectados por el virus que produce COVID-19”** es de autoría propia, no contiene material escrito por externos, salvo el que está en el texto con referencia citada debidamente.

Muñoz Chávez Marlon Olivio

C.I. 1309950176

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a: Mi madre, con todo el corazón, quien con su amor, paciencia y esfuerzo hoy hizo realidad un sueño para mí, sin ella no lo habría logrado, muchas gracias, gracias por darme un ejemplo de esfuerzo y valentía

RESUMEN

La COVID-19, se caracteriza por ser una patología principalmente respiratoria que presenta severidad variable, fundamentalmente asociada a edades avanzadas, inmunosupresión y enfermedades preexistentes. Es poco conocido que además de sus complicaciones más comunes (pulmonares y hematógenas), pueden surgir otras manifestaciones que afecten a varios sistemas importantes de nuestro organismo, en este caso nos referimos a las complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2. Para llevar a cabo esta investigación se realizó una revisión sistemática de artículos originales y estudios obtenidos a partir de una base de datos como lo es Pubmed y también de buscadores científicos como Cochrane, con fechas de publicación entre el año 2000-2021 tanto en inglés como en español. Se han restringido estudios en los que hayan participado mujeres embarazadas y niños, para verificar la calidad de los estudios se siguió la declaración PRISMA y se elaboró un flujograma de la información obtenida y descartada, se revisaron los resúmenes y se tomaron en cuenta estudios en los que los participantes sean mayores de edad y hayan presentado síntomas neurológicos durante su infección por SARS-Cov-2. Se evidencian varios pacientes con COVID-19 que han manifestado síntomas neurológicos como cefalea, anosmia o algias musculares. Además de la existencia de múltiples perfiles clínicos con afectación del sistema nervioso central y periférico cuyo avance y frecuencia aún están por determinarse.

Debido al corto tiempo que se tiene de investigación, aún no existen protocolos específicos para el tratamiento de manifestaciones neurológicas en

el contexto de la COVID-19.

Palabras claves: “COVID-19” – SARS-CoV-2 – Manifestaciones Neurológicas, COVID-19 –Protocolos – PRISMA – Sistema Nervioso Central”.

Título del Proyecto

Revisión de las manifestaciones neurológicas y su respectivo manejo en pacientes afectados por el virus que produce COVID-19

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

La COVID-19, se caracteriza por ser una patología principalmente respiratoria que presenta severidad variable, fundamentalmente asociada a edades avanzadas, inmunosupresión y enfermedades preexistentes. Es poco conocido que además de sus complicaciones más comunes (pulmonares y hematógenas), pueden surgir otras manifestaciones que afecten a varios sistemas importantes de nuestro organismo, en este caso nos referimos a las complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2., por ello es importante hacer una revisión sistemática de la bibliografía para conocer y analizar las diferentes manifestaciones neurológicas y poder tener un adecuado manejo en el paciente.

1.2 JUSTIFICACION

La presente investigación surge ante la problemática actual que representa la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 en la población mundial, donde es poco conocido que además de sus complicaciones más comunes (pulmonares y hematógenas), pueden surgir otras manifestaciones que afecten a varios sistemas importantes de nuestro organismo. Siendo el eje de esta revisión, las afecciones neurológicas presentadas en personas infectadas son SARS-CoV-2

El compromiso respiratorio a causa de este agente está ampliamente descrito, pero en varios casos se manifiestan síntomas neurológicos como cefalea, anosmia o algias musculares. Además, se están describiendo múltiples perfiles clínicos con afectación del sistema nervioso central y periférico cuyo avance y frecuencia aún están por determinarse. (Láines, 2020). El colapso de los hospitales ha obligado a que muchos neurólogos se hayan incorporado a la primera línea de lucha frente al virus, trabajando en conjunto con internistas, neumólogos y demás especialistas del área de salud.

Por ello el objetivo principal de esta investigación es describir las manifestaciones clínicas neurológicas en conjunto a su terapéutica en pacientes infectados por SARS-Cov-2. Esto lo haremos mediante la caracterización de la sintomatología neurológica presentada en pacientes afectados con COVID-19 y su respectivo tratamiento. Todo en base a lo descrito en las distintas bibliográficas estudiadas.

La metodología de esta investigación se basará en una revisión sistemática, la misma que será realizada a través de buscadores científicos como Cochrane y base de datos como lo son PubMed y Elsevier.

Con la presente se contribuye académicamente a la generación de conocimientos al crear un documento de utilidad para estudiantes y profesionales en la salud, acerca de la clínica y el manejo de las afecciones neurológicas por SARS-CoV-2 presentadas en varios pacientes.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.3.1 Objetivo General

Analizar las manifestaciones clínicas neurológicas y la terapéutica en pacientes infectados por SARS-Cov-2

1.3.2 Objetivos Específicos

- Identificar las afecciones neurológicas producidas por el SARS-Cov-2.
- Caracterizar el diagnóstico del compromiso neurológico asociado a la infección por SARS-Cov-2.
- Describir el tratamiento farmacológico utilizado en complicaciones neurológicas en pacientes adultos infectados con COVID-19

CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA

1. Antecedentes

La salud pública global mantiene su atención causada por un nuevo agente biológico que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha denominado Covid-19 cuál de dio a conocer el día 31 de diciembre de 2019 a través de la Comisión Municipal de la Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) quién informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida siendo este el epicentro de la epidemia con una evolución de forma rápida, de tal manera que cada día surgen nuevos casos sobre el

número de enfermos y casos fatales convirtiéndose en una pandemia a nivel mundial.

En Ecuador, el 29 de febrero de 2020 se dio por confirmado el primer caso de coronavirus. El 13/03/2020 se activó el COE Nacional para la coordinación de la emergencia.

Mediante Acuerdo Ministerial No 00126-2020 emitido el 11 de marzo de 2020 por la ministra de Salud, se procedió a declarar el Estado de Emergencia Sanitaria en el Sistema Nacional de Salud.

2. Bases teóricas

2.1 Definición

Los coronavirus son virus ARN de cadena única y agentes responsables de los resfriados comunes e infecciones respiratorias del tracto superior en seres humanos, no solo afecta a humanos si no también incluyen una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos.

“Los coronavirus pertenecen a la subfamilia Orthocoronavirinae, familia Coronaviridae, orden Nidovirales. La familia Coronaviridae se clasifica en cuatro géneros llamados Alfa-coronavirus, Beta-coronavirus, Delta-coronavirus y Gamma-coronavirus”. (Corad, 2020, p.13)

2.2 Agente causal: SARS-CoV-2

El coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV, del inglés: severe acute respiratory síndrome coronavirus) es el agente principal y causal de la pandemia actual y causa la enfermedad asociada al coronavirus o COVID-19.

Pastrán (2020) mencionó que el SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus dotado de una envoltura, que contiene en su interior una cadena única positiva de ARN con nucleocápside. Su genoma contiene 29.891 nucleótidos y codifica

9.860 aminoácidos. El genoma del SARS-CoV-2 contiene moléculas específicas que facilitan la replicación del virus y la formación de proteínas estructurales para su anclaje celular. Las proteínas estructurales esenciales: la glicoproteína de superficie S, la proteína de envoltura E, la proteína M de la membrana y la proteína N de la nucleocápside, necesarias para el ensamblaje y capacidad infecciosa del virus.

El mecanismo de invasión hacia los seres humanos se debe a la unión al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2), el cual se localiza en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestino. Atendiendo a esta distribución se podría entender el por qué SARS-CoV-2 puede ocasionar afectaciones multisistémicas.

El modo de transmisión del virus de animales a humanos es desconocido, pero existen hipótesis que apuntan al contacto directo o secreciones de animales infectados. En estudios realizados en modelos animales con otros tipos de coronavirus se ha observado tropismo por las diferentes células de varios órganos y sistemas produciendo primordialmente cuadros respiratorios y gastrointestinales, lo que podría apuntar que la transmisión pudiera ser a través de secreciones respiratorias o material procedente del aparato digestivo

La transmisión entre seres humanos se produce mediante pequeñas gotitas al toser, hablar o respirar, por contacto directo, así como mediante aerosoles en habitaciones y espacios cerrados, además estudios demuestran que se ha detectado la presencia del virus en el tracto gastrointestinal, heces, saliva y orina, rutas de potencial transmisión que necesitan ser evaluadas.

Las fases de la enfermedad se caracterizan por el período de incubación el cuál varía entre 3 y 7 días, aunque en ciertos casos este período puede llegar a 14 días entre el tiempo de la infección y la presentación de síntomas. La fase replicativa dura varios días y en ella se activa la respuesta inmune que es incapaz de detener la replicación viral, al no limitar la propagación sucede la fase de afectación pulmonar con sintomatología variada, consecuencia del

efecto citopático directo en las células pulmonares. Posterior, se produce una fase en la activación de la inmunidad adquirida en la que la carga viral disminuye. En la fisiopatogenia de la COVID-19 puede presentarse en dos formas: el SARS y la tormenta de citocinas. En el SARS se ha comprobado la existencia de daño directo en los neumocitos, así como daño difuso alveolar que incluye membrana hialina en las formas graves.

2.3 Epidemiología de la enfermedad

El 31 de diciembre del 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo 7 casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2. A fecha de 19 de enero de 2021 se han reportado alrededor de 96.2 millones de casos en la población mundial, con un total de 2.06 millones de muertes.

Hasta el 13 de enero de 2021, un total de 16.724.800 casos de COVID-19 han sido registrados en América Latina y el Caribe. Brasil es el país más afectado por esta pandemia en la región, con alrededor de 8,2 millones de casos confirmados. Colombia se ubica en segundo lugar, con más de 1,8 millones de infectados. México, por su parte, ha registrado un total de 1.556.028 casos. Dentro de los países más afectados por el nuevo tipo de coronavirus en América Latina también se encuentran Argentina, Perú, Chile y Ecuador. (Ríos, 2021)

Acorde a la infografía N° 327, publicada por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, registra, desde el 29 de febrero de 2020 hasta el 19 de enero de 2021, un total de 232 568 casos confirmados con pruebas PCR y 9 775 fallecidos a causa de la pandemia. (MSP Ecuador, 2021)

La tasa de mortalidad depende naturalmente de la estructura poblacional, el porcentaje de la población infectada, la capacidad del sistema de salud para

atender a los enfermos más graves y factores biológicos relacionados con la propia enfermedad. En varios estudios aún no se ha concluido el número de mortalidad en un brote agudo dado que muchos casos no están resueltos. Se sospecha que una proporción de los casos activos nuevos mueran y eso creará una falsa tasa baja de mortalidad. Por otro lado, durante las fases tempranas de una epidemia, solo los más enfermos solicitan atención médica por el cual aumenta falsamente la tasa de mortalidad.

Correspondiente a los factores de riesgo de mortalidad, un estudio reciente de cohorte multicéntrico basado en el artículo Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China mencionan que en su estudio se incluyeron a 191 pacientes del hospital Jinyitan y el Hospital Pulmonar de Wuhan tras neumonía por SARS-CoV-2, se hicieron comparaciones entre pacientes dados de alta y fallecidos con el objeto de encontrar factores de riesgos relacionados con las muertes de los pacientes hospitalizados. El análisis mostró que los factores de riesgo relacionados con el resultado de muerte fueron: edad (OR=1,10; $p=0,0043$), puntuaciones progresivamente elevadas en la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (OR=5,65; $p<0,0001$), y un dímero-D mayor que 1 $\mu\text{g/L}$ (OR=18,42; $p=0,0033$). (Fei et al., 2020, p. 1062)

Con relación a las infecciones en el personal sanitario. El 11 de febrero el 3,8% (1716 de 44.672) del personal médico en China se había infectado con el nuevo coronavirus. De estos, el 63% estaban en Wuhan y el 14,8% se clasificó como casos graves o críticos.

2.4 Mecanismo fisiopatogénicos de afectación neurológica.

Calvo (2020) menciona que los mecanismos patogénicos relacionados con las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con COVID-19 son actualmente desconocidos, al igual que en otras infecciones virales, los síndromes asociados al SARS-CoV-2 podrían producirse por infección directa al sistema nervioso, por una encefalopatía tóxica aguda asociada a la infección sistémica grave o lesiones desmielinizantes post-infecciosas.

Con respecto a la encefalopatía se debe a que los pacientes con COVID-19 sufren a menudo hipoxia severa cuando daño neurológico en forma de disminución del nivel de conciencia o coma. Castellón, Bender & Velásquez, (2020) afirman que, debido a la alteración en el intercambio alveolar pulmonar, se produce hipoxia en sistema nervioso central, las células aumentan el metabolismo anaerobio mediante las mitocondrias el cual provocan la acumulación de ácido láctico provocando vasodilatación, edema celular e intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo, isquemia y congestión tisular.

Otro punto a destacar es la inflamación relacionada con la infección viral, la afectación neurológica se debe a procesos inflamatorios subyacentes al patógeno mencionado. Como consecuencia de la neumonía grave se desencadena una respuesta inflamatoria multiorgánica provocando daño inmunológico a nivel neuronal. La infección SARS-CoV-2 se ha vinculado a la aparición de un síndrome de liberación masiva de citoquinas el cual modifica la permeabilidad vascular, producir coagulopatía y un efecto proinflamatorio que a nivel cerebral implica a la aparición de edema. El deterioro cerebral funcional asociado en este proceso neuroinflamatorio podría explicar la aparición de síntomas cognitivos y conductuales en los pacientes, como ocurre en pacientes mayores con cuadros confusionales provocados por infecciones.

Las vías de neuroinvasión pueden ser dos: la hematógena y la transneuronal, la vía hematógena puede estar facilitada por medio de la barrera hematoencefálica asociada a la tormenta de citoquinas, el enlentecimiento de la microcirculación a nivel capilar o la infección de las células mieloides y posterior diseminación al SNC.

El tejido muscular también se ve perjudicado por el COVID-19, siendo las mialgias y la hiperpotasemia frecuentes, estudios patológicos demostraron la presencia de necrosis y atrofia. Estos hallazgos se han relacionado con miopatía del enfermo crítico y miopatía esteroidea asociadas al cuadro clínico de SARS. En modelos animales, la activación de ECA2 induce alteraciones del músculo esquelético y reduce la capacidad de ejercicio con disfunción de la capacidad mitocondrial y del número de fibras oxidativas.

2.5 Sintomatología

2.5.1 Manifestaciones clínicas en pacientes con COVID-19

Durante la epidemia se descubrieron diversas manifestaciones del sistema nervioso central y periférico. Un estudio realizado en Taiwán donde se incluyó a 664 pacientes con probable SARS, se descubrieron tres pacientes con polineuropatía axonal que apareció 3-4 semanas después del comienzo del SARS. Dos pacientes presentaron una miopatía y otros tres con rabdomiólisis. Cinco pacientes presentaron un ictus de grandes arterias cerebrales, pudiendo haber contribuido el estado de hipercoagulabilidad asociado a la infección, el uso de inmunoglobulinas intravenosas, el shock cardiogénico y séptico, así como una posible vasculitis.

Estos resultados se comparan en un artículo realizado en Hong Kong por un brote de Síndrome Respiratorio Severo (SARS) ocurrido en 2002 en el cual se incluyeron 138 pacientes sospechosos de infección de los 69 eran sanitarios encontrándose con resultados de problemas neurológicos más frecuentes como: mialgias (61%), cefalea (56%), aumento de CK (32%) y mareo-inestabilidad (43%). En cuanto a la afectación muscular durante la epidemia del 2002 se examinó a 8 pacientes post mortem fallecidos por la enfermedad demostrando cambios miopáticos con necrosis focal de los miocitos en 4 de ellos, pero sin presencia viral por microscopia electrónica o cultivo viral. Lee et al. (2003) afirma. “El daño muscular pudo ser por causa multifactorial, incluyendo los mecanismos autoinmunes, además cambios de miopatía del enfermo crítico y secundarios al uso de esteroides”. (p. 1986)

Durante la epidemia de MERS-CoV del 2012 algunos pacientes desarrollaron manifestaciones neurológicas, pero no fueron dominantes en la enfermedad. Un estudio retrospectivo realizado en el centro médico militar del Sultan Prince en Arabia Saudita con una muestra de 70 pacientes infectados por MERS-CoV, Saad (2014) menciona que “10 de ellos sanitarios, 18 (26%) presentaron cuadro confusional, 9 (13%) cefalea, 14 (20%) mialgias y 6 (9%) crisis epilépticas”. (p. 302)

2.5.2 Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2.

Si bien ha quedado claro que las manifestaciones principales de esta pandemia son respiratorias, principalmente tos seca, disnea, es posible que otros signos hayan sido pasados por alto debido a la inmunidad de cada paciente.

Desde el inicio de la pandemia actual de SARS-CoV-2 se han realizado descripciones de anosmia en un número creciente de pacientes que requerirán una exhaustiva valoración. En la epidemia del SARS-CoV de 2003, se describió una paciente de 27 años que desarrolló una anosmia 3 semanas después del inicio de los síntomas con una RM cerebral normal en el cual fue interpretada como una neuropatía olfatoria aislada. “En la pandemia actual, estudios describen anosmia en un 5.1% y ageusia en 5,6 de una serie de 214 pacientes, en un estudio realizado en Italia con 320 pacientes, un 19,4% presentaba anosmia-ageusia”. (Vara, 2020, p. 1787)

Ante estos hallazgos y la experiencia de países como China, Corea del Sur e Italia en el cual anuncian que la anosmia y la ageusia serían frecuentes en pacientes que padecieran del virus. (Tesini, 2020)

En un estudio europeo en 12 hospitales con 417 pacientes-leves-moderados manejados por la especialidad de otorrinolaringología, un 85,6% tenía alteración del olfato y un 88% del gusto de acuerdo con un cuestionario estandarizado. Aunque es preciso mencionar que la anosmia no es específica de esta infección debido a que una serie de 143 pacientes consecutivos con alteraciones de olfato. 87 de ellos presentaban anosmia post influenza.

Una reciente serie de 214 pacientes ingresados en 3 hospitales de Wuhan con COVID-19 confirmado informa de alteraciones neurológicas en el 36,8% de los pacientes, que dividen en tres categorías: “síntomas del sistema nervioso central (cefaleas, mareos, alteración de la conciencia, ataxia, ictus y epilepsia); afectación del sistema nervioso periférico (hipogeusia, hiposmia, síntomas visuales, neuralgias); síntomas musculoesqueléticos”. (Mao, 2020, p. 685)

No hay evidencias donde muestren que exista encefalitis o meningitis por SARS-CoV-2, o al menos no parece ser una complicación directa frecuente de este virus.

El 17 de marzo de 2020, la Sociedad Española de Neurología puso en marcha un registro para notificar manifestaciones y complicaciones neurológicas en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19), hasta el 12 de abril se recibió datos de 103 casos pertenecientes a 12 Comunidades Autónomas. Se han analizado 92 casos que tienen datos completos, notificándose 131 eventos neurológicos correspondientes a 16 categorías de síndromes neurológicos.

Un 60% de ellos fueron hombres y la edad media es de 62,5 años (29-88 años). La manifestación neurológica más frecuente es, hasta el momento el síndrome confusional o encefalopatía leve-moderada (28,3%), seguido del infarto cerebral (22,8%), la anosmia/hiposmia (19,6%) y la cefalea (14,1%). En 7 casos se notificó encefalopatía grave o coma. Se han notificado 11 casos de crisis epilépticas (12%), 4 de ellos (4,3%) con estatus y 6 de ellos sin antecedentes grave. (Bendersky et al. 2020, p. 4)

Ante la relación de los registros se podría explicar que la cefalea posiblemente se produzca en el contexto gripal, la encefalopatía puede ser muy frecuente como complicación secundaria en pacientes ancianos con inflamación sistémica, trastorno de la coagulación, hipoxemia, polifarmacia y otros factores. Las crisis epilépticas probablemente sean, en buena parte, complicaciones secundarias, y recordar pueden presentarse en pacientes con síncope convulsivos secundarios a la hipoxemia cerebral. (Arabi et al. 2015)

2.6 Complicaciones neurológicas

Los pacientes con COVID-19 generalmente cursan con fiebre, tos seca y fatiga, aunque también pueden presentar dolor faríngeo, dolor abdominal, diarrea y conjuntivitis. En un estudio realizado en el Hospital de Huazhong

University of Science and Technology en Wuhan, China, se evaluó de manera retrospectiva a 214 pacientes con SARS-CoV-2. Ling et al. (2020) encontró que los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca y anorexia. El 36,4% de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas donde predominó la afectación del sistema nervioso central (24,8%) seguida por el daño al músculo esquelético (10,7%). Dentro de las afectaciones del sistema nervioso central se encuentra mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y epilepsia.

Las mayores diferencias entre los casos de infección severa y no severa se observaron en el deterioro del estado de conciencia y la enfermedad cerebrovascular aguda. En un artículo de revisión realizado en Cuba por Castellón et al. (2020) se mencionó el reporte del primer caso de mielitis post-infecciosa en un paciente de 66 años de edad y diagnóstico de COVID-19. Este paciente presentó debilidad muscular apendicular bilateral aguda, trastornos esfinterianos, y nivel sensitivo D10 una semana después del inicio del cuadro febril pero lamentablemente no se le realizaron estudios de imágenes ni muestra de LCR por lo que descartan la idea sobre posible afectación a causa del virus. (Castellón et al. 2020)

Poyiadji et al. (2020) reportaron el primer caso de encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda en una paciente con historia de tos, fiebre y trastorno agudo de las funciones mentales, quien fue positiva a SARS-CoV-2.

2.7 Diagnóstico de la infección y neuroinfección por SARS-CoV-2.

La infección por SARS-CoV-2 puede manifestarse con distintos cuadros clínicos de diferente gravedad por el cual se ha elaborado diferentes métodos para clasificar el nivel de gravedad y el riesgo de complicaciones severas, en esta labor de estratificación se toma en cuenta la presencia de insuficiencia respiratoria ($\text{SaO}_2 < 90\%$ con aire ambiente) y/o mecánica ventilatoria (frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$, uso de musculatura accesorio, etc). Además, se toman en cuenta las comorbilidades del paciente, la identificación temprana

ayudará a la rápida instauración de tratamiento de apoyo y el ingreso o derivación a las unidades de ciudadanos intensivos. (Calvo et al. 2020)

Con respeto a pruebas complementarias, en caso de cuadro clínico sin complicaciones y no presenta alteraciones generales, no precisa de pruebas complementarias, pero en caso de presentar clínica respiratoria, sí es conveniente realizar una prueba de imagen torácica (radiografía o TC-torácico) para descartar afectación pulmonar.

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (2020) da a conocer que en caso de neumonías es necesario la realización de cultivos de muestras de vías respiratorias que ayuden a descartar otras causas de infección, coinfección o sobreinfección, como PCR para virus respiratorios comunes o cultivos bacterianos y/o fúngicos. Descartar otras posibles infecciones subyacentes como VIH, hepatitis, HTLV, etc. Valoración completa que permita evaluar posible disfunción de otros órganos, presencia de sepsis, respuesta inflamatoria asociada al virus.

El diagnóstico microbiológico se basan en la detección de ácidos nucleicos, antígeno viral y anticuerpos. La detección de ácidos nucleicos se puede realizar de dos formas: reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y detección de ARN por amplificación isotérmica. La detección por RT-PCR es la técnica más útil para el diagnóstico de este proceso debido a que detecta al virus en muestras nasofaríngeas desde los primeros momentos de la infección además permite estudiar a un gran número de pacientes por la posible automatización de los procedimientos.

La detección de antígenos consiste en la detección de los componentes del virus, generalmente las proteínas y suelen detectarse en los primeros días de la infección cuando el virus se encuentra en su fase de replicación, por el momento este tipo de prueba no aporta una sensibilidad adecuada para su uso rutinario.

La detección de anticuerpos IgG e IgM generados frente al SARS-CoV-2 está adquiriendo cada vez más interés diagnóstico de la enfermedad como en

estudios epidemiológicos en la población general. Los trabajos realizados indican que, al igual que en otras infecciones virales, las IgM pueden ser detectadas a partir del séptimo día de la infección y la IgG a las dos semanas. En este tipo de estudio se dispone tres tipos de técnica para la realización de anticuerpos: inmunocromatografía, ELISA, y CLIA (quimioluminiscencia).

El diagnóstico de la neuroinfección por SARS-CoV-2 en un paciente con clínica asociada a este debe realizarse una exploración neurológica completa, además de pruebas complementarias indicadas en función de la clínica del paciente. Moriguchi (2020) menciona que cuando se considere necesario descartar una neuroinfección, se realizará un análisis de LCR que incluya un estudio de la producción de inmunoglobulinas en suero y LCR, marcadores de inflamación si estuvieran disponibles y pruebas microbiológicas. El diagnóstico microbiológico en un cuadro respiratorio no es el mismo cuando existe una afectación neurológica, el LCR debe estudiarse desde diversos ámbitos. En lo que respecta al laboratorio de virología, se realizaría una PCR multiplex para descartar patógenos frecuentes y también una RT-PCR de SARS-CoV-2.

Debería también hacerse detección de anticuerpos intratecales. Si se obtuviesen biopsias, se realizaría la RT-PCR en el mismo tejido además de estudios inmunohistoquímicos.

2.8 Manejo de las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2.

Mucha de las manifestaciones neurológicas cuya aparición puede esperarse en pacientes con COVID-19 se han discutido en los puntos anteriores por el cual se desarrollan algunos de los grandes síndromes que destacan por su frecuencia y gravedad, sin olvidar los potenciales efectos adversos neurológicos de los fármacos que se utilizan a fecha de hoy para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

Se conoce que la epilepsia no implica mayor riesgo de presentar una enfermedad COVID-19 más grave. En un artículo realizado en Liverpool con el título de COVID-19 treatment in patients with comorbidities: Awareness of drug-

drug interactions, Back et al. (2020) menciona que se ha recogido varios casos de crisis epilépticas en paciente sin antecedentes, conformándose una posibilidad sindrómica a vigilar de cerca y definir mejor en el futuro. La fiebre, la hipoxia y las alteraciones hidroelectrolíticas o metabólicas en un contexto de fallo multiorgánico podrían ser también la causa de encefalopatía y crisis epiléptica. Los siguientes antiepilépticos podrían presentar un caso de riesgo de interacciones en pacientes con infección por este virus: pregabalina, gabapentina, topiramato, zonisamida, levetiracetam y lacosamida. El tratamiento con ácido valproico solamente tendría interacción con lopinavir, aumentando la exposición a dicho fármaco.

La enfermedad cerebrovascular podría ser un factor de riesgo relevante para sufrir la infección, y especialmente para que el curso de esta sea más agresivo. En los pacientes con ictus y COVID-19, el tratamiento con trombólisis intravenosa debe regirse por los mismos criterios que en los pacientes sin infección. No obstante, debido a la posibilidad de afectación sistémica grave con alteraciones plaquetarias y de coagulación, antes de iniciar el tratamiento trombolítico deben descartarse dichas alteraciones con especial atención. Recientemente se ha investigado sobre la utilidad del tratamiento anticoagulante durante la fase subaguda de la COVID-19, a tenor del estado protrombótico que presentan algunos casos de infección grave. Tang et al. (2020) afirma que el tratamiento con enoxaparina a dosis de 40-60 mg cada 24 horas podría ser efectivo para prevenir eventos trombóticos y reducir la mortalidad en aquellos pacientes con criterios de coagulopatía inducida por sepsis.

El síndrome confusional agudo (SCA) no se ha descrito como una presentación frecuente de la infección por el virus SARS-CoV-2, bien sea porque no se produce de forma habitual al inicio de la enfermedad, además sus síntomas y signos quedan enmascarados dentro del síndrome febril o cuando la sintomatología respiratoria presenta una mayor gravedad.

El tratamiento sintomático del SCA se realizará, en general, con los medicamentos habituales, siendo preciso en muchos casos reducir la dosis

para evitar un efecto depresor del sistema nervioso central con el uso concomitante de fármacos que se metabolizan vía citocromo P450, como lopinavir/ritonavir. Calvo (2020) mencionó que el uso de quetiapina con lopinavir/ritonavir está contraindicada por este motivo. En algunos protocolos, el fármaco recomendado es tiaprida. Si se usa con otros medicamentos que puedan alargar el intervalo QT, como hidroxiclороquina o cloroquina, es preciso realizar una monitorización estrecha de ECG.

2.8.1 Manejo de neurofármacos en pacientes tratados de COVID-19

Los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de la COVID-19 se fundamentan en la experiencia de otros países, generalmente series de casos y pequeños ensayos clínicos. Se cree que la enfermedad cursa en dos fases principales: una de infección viral, donde la terapia antiviral tendría la mayor eficacia, y una segunda fase de respuesta inflamatoria sistémica, que justificaría el inicio de tratamientos dirigidos a este escenario.

Hidroxiclороquina

Este fármaco inhibe la entrada del virus en las células al aumentar el Ph endosómico necesario para la fusión virus/célula, tiene dos potenciales beneficios: antiviral y antiinflamatorio. Calvo et al. (2020) menciona que su administración consiste en: al primer día 400 mg cada 12 horas, y en adelante 200 mg cada 12 horas durante 4 a 7 días; sus efectos secundarios pueden consistir en pérdida de apetito, pérdida de peso, náuseas y diarrea. Este fármaco debe emplearse con especial cuidado en insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave y diabetes.

Lopinavir/ritonavir

Este fármaco es inhibidor de la proteasa formulado con un inhibidor del metabolismo del mismo por la CYP3A4. Se administra en comprimidos de 200/50 mg. La dosis es de 400/100mg (2 comprimidos) cada 12 horas comprendida entre un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, siendo la más habitual de 7 días. Sus efectos secundarios pueden consistir en diarrea,

náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Este fármaco se destaca por el gran número de interacciones medicamentosas.

Azitromicina

Este fármaco puede tener propiedades inmunomoduladores en los trastornos inflamatorios pulmonares mediante los siguientes mecanismos: reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos a los pulmones mediante la inhibición de citoquinas, inhibición de la hipersecreción de moco, disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno, aceleración de la apoptosis de neutrófilos. Su administración es de 250-500 mg al día durante 3 a 5 días, asociada a la hidroxiclороquina. Los efectos secundarios más frecuentes son malestar gastrointestinal y elevación de enzimas hepáticas.

Tocilizumab

Calvo et al. (2020) indica que se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves con afectación respiratoria y empeoramiento clínico, radiográfico o analítico significativo. Solo se recomienda su uso en pacientes con neumonía grave con necesidad de altos flujos de oxígeno o ventilación, fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave o empeoramiento analítico, con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio (<40 pg/ml) y/o elevación de dímero D (>400 ng/mL o un progresivo aumento). Este fármaco es un agente inmunosupresor que inhibe la señalización mediada por IL-6 al unirse competitivamente a los receptores de IL-6, tanto solubles como unidos a la membrana. Se administra dos dosis separadas por 12 horas. El intervalo sería de 12 horas y el planteamiento de una tercera dosis a las 16-24 h se haría si hay persistencia de fiebre, o empeoramiento de parámetros analíticos: proteína C reactiva, dímero-D o IL-6.

Las interacciones entre neurofármacos y tratamientos de la COVID-19, principalmente se derivan del uso de antirretrovirales. Con el objetivo de facilitar el manejo de neurofármacos en pacientes que reciben o van a recibir tratamiento por COVID-19 y viceversa

CAPITULO 3: METODOLOGIA

3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Para esta investigación se realizó una revisión sistemática de estudios y artículos científicos originales mediante el uso de buscadores científicos como Cochrane, haciendo uso de bases de datos como lo son PubMed y Elsevier, disponibles entre el abril de 2020 hasta inicios de 2022, en idioma inglés o español. Se utilizaron palabras claves para la búsqueda, tales como: “Covid-19” – “SARS-CoV-2” – “Manifestaciones Neurológicas, Covid-19” – “Covid-19 y Neurología” – “Neurofármacos en SARS-CoV-2” – “Protocolos de tratamiento COvid-19”.

Los criterios de inclusión tomados en cuenta fueron:

- Estudios y artículos originales cuyos años de publicación abarcaran un intervalo entre 2015 - 2022.
- Estudios de casos de pacientes con alteraciones neurológicas por Covid-19, SARS-CoV y MERS.
- Artículos donde se haga uso de neurofármacos en pacientes infectados con SARS-CoV-2.
- Protocolos de tratamiento para afecciones neurológicas en tiempos de Covid-19.
- Artículos donde los pacientes deben haber confirmado por laboratorio la infección por COVID-19.
- Información presentada únicamente en inglés, español o portugués.

Entre los criterios de exclusión se encuentran:

- Estudios publicados antes de 2015.
- Artículos incompletos, con poca bibliografía, sin argumento científico y no avalados por sociedades de científicas de Medicina.
- Tesis y proyectos de grado.
- Artículos donde los pacientes sean mujeres embarazadas o niños.

- Artículos donde los pacientes usen otros medicamentos que provoquen efectos secundarios a nivel neurológicos.
- Artículos donde los pacientes resultaron con falsos positivos ante las pruebas para diagnosticar Covid-19.

3.2 UNIVERSO DE ESTUDIO Y MUESTRA

Se identificaron (30) registros, que en base a la declaración PRISMA se hizo la verificación y selección de registros útiles para la investigación, elaborando un flujograma para plasmar el proceso de selección (Tabla.1), de los (30) registros totales (6) fueron duplicados, dejando 24 registros. De los 24 registros, (4) fueron descartados por los títulos, quedando (20) y de estos (5) fueron descartados por no cumplir los criterios de la investigación dejando un total de (15) registros que se incluirán en la revisión. De los 15 registros seleccionados (8) fueron obtenidos de Google académico, (4) de pubmed y (3) Elsevier. Finalmente se concluyó con 15 artículos originales, de los cuales se obtuvo la información.

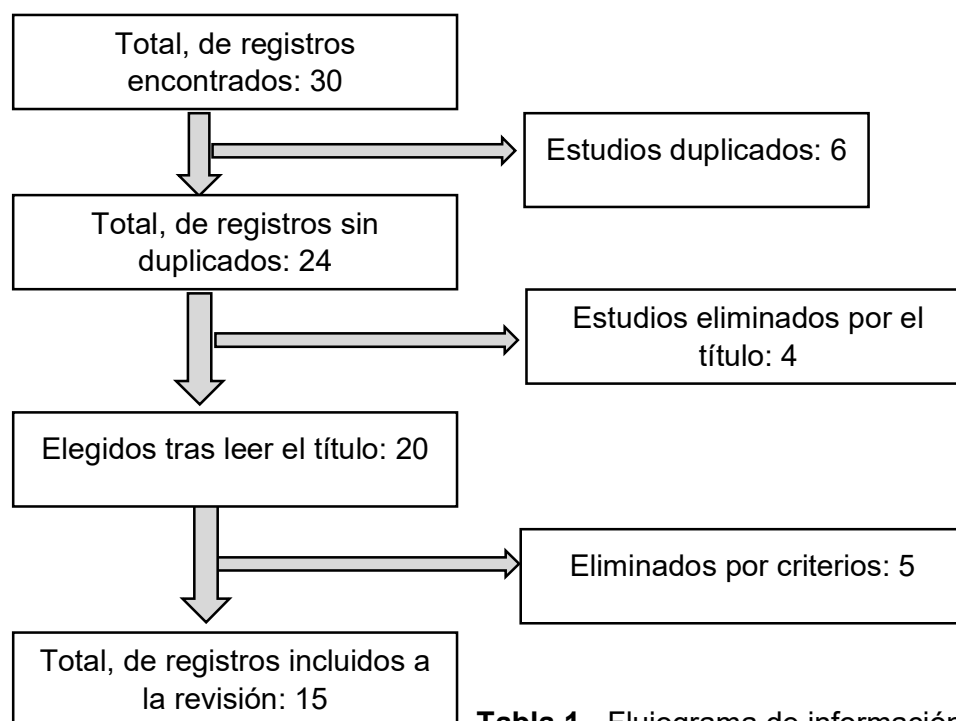


Tabla 1.- Flujograma de información

CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DEL CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

Luego de revisar la información seleccionada, se realizó la extracción de datos y se elaboraron las siguientes tablas (Tabla.1-2-3) en las que se plasma el reporte de la evolución clínica de los pacientes adultos con manifestaciones neurológicas por SARS-CoV-2 y su respectivo tratamiento.

Tabla 1. Reporte de las afecciones y complicaciones neurológicas producidas por la infección del SARS-CoV-2

Autores	Conclusiones
García-Ptazek, S. y Hong, X. (2020). Epidemiología de la Enfermedad. En Ezpeleta, D y García, D (1.), <i>Manual COVID-19 para el neurólogo general</i>. (pp. 19-23). Ediciones SEN. https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf	Se describen las manifestaciones neurológicas principales producto de la COVID-19: - Síntomas del sistema nervioso central (cefaleas, mareos, alteración de la conciencia, ataxia, ictus y epilepsia) - Afectación del sistema nervioso periférico (hipogeusia, hiposmia, síntomas visuales, neuralgias) - Síntomas musculoesqueléticos (algias).
Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Xang, D., Miao, X., Li, Y., Hu, Bo. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. <i>JAMA Neurology</i>. 77(6). 683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127	Resultados de problemas neurológicos más frecuentes como: mialgias (61%), cefalea (56%), aumento de CK (32%) y mareo-inestabilidad (43%). Se describe la existencia de complicaciones neurológicas asociadas a la COVID-19, entre ellas: miopatías, rabdomiólisis, encefalopatía grave, coma, crisis epiléptica, enfermedad cerebro vascular aguda y Síndrome de Guillen Barré.
Bendersky, M., Bruera, G., Franco, J., Esnola, M., Gustavo, P., Saidón, P. (2020). Registro Nacional de manifestaciones neurológicas de	Se presenta al SARS-CoV-2 como un virus neuroinvasivo capaz de provocar una tormenta de citoquinas, que puede asociarse a enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas con base neuroinflamatoria. Las enfermedades neurológicas asociadas al SARS-CoV-2 son,

COVID-19. <i>Sociedad Neurológica Argentina</i>. http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/1190/manifestaciones_neurológicas_COVID_19.pdf	principalmente, la encefalitis viral, encefalopatía infecciosa tóxica y la enfermedad cerebrovascular. Todo esto nos ayuda a tener una idea sobre el impacto sobre el Sistema Nervioso Central
Pastrian, S. (2020). Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismo de patogénesis y de Respuesta Inmune. <i>International journal of odontostomatology</i>, 14(3), 333-337. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331	- Síndromes asociados al SARS-CoV-2 podrían producirse por infección directa al sistema nervioso, por una encefalopatía tóxica aguda asociada a la infección sistémica grave o lesiones desmielinizantes post-infecciosas. Las vías de neuroinvasión pueden ser dos: la hematogena y la transneuronal, la vía hematogena puede estar facilitada por medio de la barrera hematoencefálica asociada a la tormenta de citoquinas, el enlentecimiento de la microcirculación a nivel capilar o la infección de las células mieloides y posterior diseminación al SNC. - La encefalopatía se debe a que los pacientes con COVID-19 sufren a menudo hipoxia severa cuando daño neurológico en forma de disminución del nivel de conciencia o coma - La inflamación relacionada con la infección viral, la afectación neurológica se debe a procesos inflamatorios subyacentes al patógeno mencionado. Como consecuencia de la neumonía grave se desencadena una respuesta inflamatoria multiorgánica provocando daño inmunológico a nivel neuronal - La infección SARS-CoV-2 se ha vinculado a la aparición de un síndrome de liberación masiva de citoquinas el cual modifica la permeabilidad vascular, producir coagulopatía y un efecto proinflamatorio que a nivel cerebral implica a la aparición de edema. El deterioro cerebral funcional asociado en este proceso neuroinflamatorio podría explicar la aparición de síntomas cognitivos y conductuales en los pacientes, como ocurre en pacientes mayores con cuadros confusionales provocados por infecciones. - El tejido muscular también se ve perjudicado por la COVID-19, siendo las mialgias y la hiperpotasemia frecuentes, estudios patológicos demostraron la presencia de necrosis y atrofia. Estos hallazgos se han relacionado con miopatía del enfermo crítico y miopatía esteroidea asociadas al cuadro clínico de SARS

Tabla 2. Diagnóstico del compromiso neurológico asociado a la infección por SARS-Cov-2

Autores	Conclusiones
Láines, J. (2020). Prólogo. En Ezpeleta, D	Se ha elaborado diferentes métodos para clasificar el nivel de

y García, D (1.), <i>Manual COVID-19 para el neurólogo general</i>. (pp. 5). Ediciones SEN. https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf	gravedad y el riesgo de complicaciones severas, en esta labor de estratificación se toma en cuenta la presencia de insuficiencia respiratoria ($\text{SaO}_2 < 90\%$ con aire ambiente) y/o mecánica ventilatoria (frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$, uso de musculatura accesoria, etc). Además, se toman en cuenta las comorbilidades del paciente, la identificación temprana ayudará a la rápida instauración de tratamiento de apoyo y el ingreso o derivación a las unidades de ciudadanos intensivos. (Calvo et al. 2020) Con respeto a pruebas complementarias, en caso de cuadro clínico sin complicaciones y no presenta alteraciones generales, no precisa de pruebas complementarias, pero en caso de presentar clínica respiratoria, sí es conveniente realizar una prueba de imagen torácica (radiografía o TC-torácico) para descartar afectación pulmonar.
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbiología Clínica SEIMEC. (2020). Documento de posicionamiento de la SEIMEC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. SEIMEC. 1-7. https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf	El diagnóstico de la neuroinfección por SARS-CoV-2 en un paciente con clínica asociada a este debe realizarse una exploración neurológica completa, además de pruebas complementarias indicadas en función de la clínica del paciente. Moriguchi (2020) menciona que cuando se considere necesario descartar una neuroinfección, se realizará un análisis de LCR que incluya un estudio de la producción de inmunoglobulinas en suero y LCR, marcadores de inflamación si estuvieran disponibles y pruebas microbiológicas. El diagnóstico microbiológico en un cuadro respiratorio no es el mismo cuando existe una afectación neurológica, el LCR debe estudiarse desde diversos ámbitos. En lo que respecta al laboratorio de virología, se realizaría una PCR multiplex para descartar patógenos frecuentes y también una RT-PCR de SARS-CoV-2. Debería también hacerse detección de anticuerpos intratecales. Si se obtuviesen biopsias, se realizaría la RT-PCR en el mismo tejido además de estudios inmunohistoquímicos.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico utilizado en complicaciones neurológicas en pacientes adultos con COVID-19

Autores	Conclusiones
- Back, D., Marzolini, C., Hodge, D., Marra, F., Boyle, A., Gibbons, S., Burger, D y Khoo, S. (2020). COVID-19 Treatment in patients with comorbidities: Awareness of drug-drug interactions. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i>. 87(1). Doi: 10.1111/bcp.14358	- La epilepsia no implica mayor riesgo de presentar una enfermedad COVID-19 más grave. Los siguientes antiepilépticos podrían presentar un caso de riesgo de interacciones en pacientes con infección por este virus: pregabalina, gabapentina, topiramato, zonisamida, levetiracetam y lacosamida. El tratamiento con ácido valproico solamente tendría interacción con lopinavir, aumentando la exposición a dicho fármaco. El tratamiento con ácido valproico solamente tendría interacción con lopinavir, aumentando la exposición a dicho fármaco.: el tratamiento con enoxaparina a dosis de 40-60 mg cada 24 horas podría ser efectivo para prevenir eventos trombóticos y reducir la mortalidad en

- Corad, J. (2020). Agente causal: SARS-CoV-2. En Ezpeleta, D y García, D (1.), <i>Manual COVID-19 para el neurólogo general</i>. (pp. 13-17). Ediciones SEN. https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf	aquellos pacientes con criterios de coagulopatía inducida por sepsis. - El tratamiento sintomático del Síndrome Confusional Agudo se realizará, en general, con los medicamentos habituales, siendo preciso en muchos casos reducir la dosis para evitar un efecto depresor del sistema nervioso central con el uso concomitante de fármacos que se metabolizan vía citocromo P450, como lopinavir/ritonavir. En algunos protocolos, el fármaco recomendado es tiaprida. Si se usa con otros medicamentos que puedan alargar el intervalo QT, como hidroxicloroquina o cloroquina, es preciso realizar una monitorización estrecha de ECG.
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbiología Clínica SEIMEC. (2020). Documento de posicionamiento de la SEIMEC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. <i>SEIMEC</i>. 1-7. https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf	Se cree que la enfermedad cursa en dos fases principales: una de infección viral, donde la terapia antiviral tendría la mayor eficacia, y una segunda fase de respuesta inflamatoria sistémica, que justificaría el inicio de tratamientos dirigidos a este escenario. Algunos de los Neurofármacos utilizados para el tratamiento de la COVID-19 son: Hidroxicloroquina: Este fármaco inhibe la entrada del virus en las células al aumentar el Ph endosómico necesario para la fusión virus/célula, tiene dos potenciales beneficios: antiviral y antiinflamatorio. Lopinavir/ritonavir: Este fármaco es inhibidor de la proteasa formulado con un inhibidor del metabolismo de este por la CYP3A4. Se administra en comprimidos de 200/50 mg. Azitromicina: Este fármaco puede tener propiedades inmunomoduladores en los trastornos inflamatorios pulmonares mediante los siguientes mecanismos: reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos a los pulmones mediante la inhibición de citoquinas, inhibición de la hipersecreción de moco, disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno, aceleración de la apoptosis de neutrófilos. Tocilizumab: Solo se recomienda su uso en pacientes con neumonía grave con necesidad de altos flujos de oxígeno o ventilación, fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave o empeoramiento analítico, con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio (<40 pg/ml) y/o elevación de dímero D (>400 ng/mL o un progresivo aumento).

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este apartado se analiza y se confrontan los resultados con la literatura revisada acerca de las manifestaciones neurológicas por la infección de SARS-CoV-2, presentadas en pacientes adultos en conjunto al manejo clínico que haya presentado mejores resultados acorde a la evidencia presentada. Para una mejor comprensión se estructura la discusión a partir de los objetivos de la investigación.

Conocemos que la infección causa manifestaciones respiratorias pero nuevos casos han confirmado que existe un grado de compromiso neurológico. La tasa de mortalidad depende naturalmente de la estructura poblacional, el porcentaje de la población infectada, la capacidad del sistema de salud para atender a los enfermos más graves y factores biológicos relacionados con la propia enfermedad.

Las crisis importantes a menudo revelan normas ocultas en el sistema científico haciendo público los estudios basados en prácticas y experiencias conocidas dentro del campo científico. El nuevo brote de coronavirus (COVID-19) expone una verdad incómoda sobre la ciencia.

El análisis de todas las series clínicas en la que se describen pacientes con COVID-19 prestando atención a la descripción de los problemas neurológicos nos muestra dos manifestaciones más frecuentes que son cefalea y las mialgias. La cefalea se describe entre un 6% y un 23% de los pacientes. Las mialgias están presentes entre un 11% y un 34% de los pacientes en las diferentes series. Solamente se describe una crisis epiléptica, un 9,4% de los pacientes en una serie presentada mareo no específico y un 9% de pacientes en otra serie tuvo confusión. La mayoría de los datos fueron obtenidos de varios casos presentados en el Hospital Jinyitan de Wuhan y hospitales secundarios de Wuhan. En la pandemia actual, Mao et al. (2020) describe la presencia de anosmia en un 5,1% y ageusia en 5,6 de una serie de 214 pacientes, y en una serie de estudios realizados en Italia de 320 pacientes, 19,4% presentaban anosmia-ageusia. En un estudio europeo en 12 hospitales

con 417 pacientes leves moderados llevados ante especialistas de otorrinolaringología, un 85,6% presentaban alteración del olfato y un 88% del gusto.

La cefalea posiblemente se produzca en el contexto del síndrome gripal. Es casi el único síntoma neurológico también descrito en la mayoría de las bibliografías y estudios. La encefalopatía puede ser muy frecuente como complicación secundaria en pacientes ancianos con inflamación sistémica, trastorno de coagulación, hipoxemia y otros factores. Las crisis epilépticas probablemente sean complicaciones secundarias y en determinados pacientes pueden presentar síncope convulsivo.

La Facultad de Medicina de la Universidad de Yamanashi, Japón (2020), menciona en su estudio “A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2” que el diagnóstico de la neuroinfección por SARS-CoV-2 en un paciente con clínica asociada a este, se le debe realizar una exploración neurológica completa, además de pruebas complementarias indicadas en función de la clínica del paciente. Cuando se considere necesario descartar una neuroinfección, se realizará un análisis de LCR que incluya un estudio de la producción de inmunoglobulinas en suero y LCR, marcadores de inflamación si estuvieran disponibles y pruebas microbiológicas. Moriguchi et al. (2020) añade que el diagnóstico microbiológico en un cuadro respiratorio no es el mismo cuando existe una afectación neurológica, el LCR debe estudiarse desde diversos ámbitos. En lo que respecta al laboratorio de virología, se realizaría una PCR multiplex para descartar patógenos frecuentes y también una RT-PCR de SARS-CoV-2.

En el Manual COVI-19 para el neurólogo general, en el registro de manifestaciones y complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 de la Sociedad Española de Neurología afirman que “se han recogido diversos casos de crisis epilépticas en paciente sin precedentes, conformándose una probabilidad sindrómica a observar de cerca y conceptualizar mejor en el futuro”. (Trillo y Ero, 2020, p.56). Los próximos antiepilépticos podrían exponer

un caso de peligro de relaciones en pacientes con infección por este virus: pregabalina, gabapentina, topiramato, zonisamida, levetiracetam y lacosamida.

La patología cerebrovascular puede ser un elemento de peligro importante para padecer la infección, y en especial para que el curso de esta sea más agresivo. En los pacientes con ictus y coronavirus, el procedimiento con trombólisis intravenosa debería regirse por los mismos criterios que en los pacientes sin infección. Sin embargo, gracias a la probabilidad de afectación sistémica grave con alteraciones plaquetarias y de coagulación, previo a comenzar el procedimiento trombolítico tienen que descartarse dichas alteraciones con particular atención. Recientemente se ha investigado sobre la utilidad del procedimiento anticoagulante a lo largo de la etapa subaguda del coronavirus, a tenor del estado protrombótico que muestran ciertos casos de infección grave. El procedimiento con enoxaparina a dosis de 40-60 miligramo cada 24 horas puede ser efectivo para prevenir eventos trombóticos y minimizar la mortalidad en esos pacientes con criterios de coagulopatía inducida por sepsis.

El síndrome confusional agudo (SCA) no se ha descrito como una presentación recurrente de la infección por el virus SARS-CoV-2, bien sea pues no se crea de manera usual al principio de la patología, además sus indicios y signos quedan enmascarados dentro del síndrome febril o una vez que la sintomatología respiratoria muestra una más grande gravedad.

El procedimiento sintomático del SCA se realizará, generalmente, con los medicamentos usuales, siendo preciso en varios casos minimizar la dosis para evadir un impacto depresor del sistema nervioso central con la utilización concomitante de fármacos que se metabolicen vía citocromo P450, como lopinavir/ritonavir.

Según Trillo y Ero (2020) mencionan que las principales interacciones del tratamiento farmacológico se derivan del uso de antirretrovirales como lopinavir y remdesevir. Con el objetivo de facilitar el manejo de Neurofármacos en pacientes que reciben o van a recibir tratamiento por COVID-19 y viceversa

CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

Las manifestaciones neurológicas son diversas y posiblemente frecuentes, pero se necesitan estudios que determinen con precisión su incidencia, así como las posibles complicaciones neurológicas postinfecciosas.

Se ha notado que una de las principales limitaciones actuales para investigar las bases fisiopatológicas de los síntomas y signos neurológicos en la infección por SARS-CoV-2 es la práctica inexistencia de datos patológicos o de autopsia, lo que probablemente se debe a las restricciones impuestas en muchos centros por motivos asistenciales o de seguridad.

Las series generales de pacientes respiratorios describen cefalea, mialgias y astenia como las más frecuentes, pero hay un claro sesgo de reporte. La anosmia aguda en el contexto de la pandemia parece ser un indicador de la infección. La encefalitis viral clásica parece muy poco frecuente. Se han descrito casos aislados de polirradiculopatía y otras manifestaciones cuya frecuencia real está por definir.

Los efectos secundarios neurológicos de los medicamentos empleados en el tratamiento de la infección por COVID-19 son escasos. Es importante recordar el riesgo de empeoramiento de los síntomas miasténicos con cloroquina, contraindicada en estos pacientes. En relación con hidroxicloroquina, no está contraindicada según su ficha técnica, pero se recomienda su uso con precaución.

6.2. Recomendaciones

Se sugiere continuar el mismo proyecto con bibliografía más actualizada, utilizando la misma metodología de trabajo para comparar si los resultados obtenidos se ven reflejados de la misma manera, adjuntando los protocolos

para el manejo clínico en pacientes con manifestaciones neurológicas a causa del SARS-CoV-2, que en la fecha de elaboración del trabajo son inexistentes.

Es necesaria la elaboración de estudios donde se mantenga presente el seguimiento, registro y vigilancia sobre casos en Ecuador para poder comparar sus resultados con varios estudios extranjeros utilizados.

Se recomienda más atención en las pruebas de diagnóstico, es especial aquellas que se realizan con LCR (líquido cefalorraquídeo) para descartar o confirmar casos de encefalitis en pacientes con COVID-19.

Se sugiere concientizar a los pacientes para reducir el número de factores de riesgos modificables y así evitar complicaciones neurológicas a causa del COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arabi, M., Harthi, A., Huessein, J., Johani, S., Hajeer, A., Saeed, T., Wahbi, A., Saedy, A., AlDabbagh, T., Okaili, R., Sadat, M., Balkhy, H. (2015). Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Springer*. 1-7. Doi: 10.1007/s15010-015-0720-y
- Back, D., Marzolini, C., Hodge, D., Marra, F., Boyle, A., Gibbons, S., Burger, D y Khoo, S. (2020). COVID-19 Treatment in patients with comorbidities: Awareness of drug-drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 87(1). Doi: 10.1111/bcp.14358
- Bendersky, M., Bruera, G., Franco, J., Esnola, M., Gustavo, P., Saidón, P. (2020). Registro Nacional de manifestaciones neurológicas de COVID-19. *Sociedad Neurológica Argentina*.
http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/1190/manifestaciones_neurológicas_COVID_19.pdf
- Calvo, R., García, M., Ramos, J., Baquero, F. (2020). Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensos. Ministerio de Sanidad. 1-16.
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVID-19.pdf
- Castellón, L., Bender del Busto, J., Velázquez, L. (2020). Nervous system affection by COVID-19. *Revista Cuba Ciencias Biomédicas*. 10(2).
<http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760/790>
- Castellón, R., Bender del Busto, J., Velázquez, L. (2020). Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Revista Ciencia de Cuba*. 10(2).
<http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760/790>
- Corad, J. (2020). Agente causal: SARS-CoV-2. En Ezpeleta, D y García, D (1.), *Manual COVID-19 para el neurólogo general*. (pp. 13-17). Ediciones SEN.
https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf

- Fei, Z., Yu, T., Ronghui, D., Guohui, F., Lui, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Shengjin, T., Zang, Y., Chen, H., Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wugan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 395(1). 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- García-Ptazek, S. y Hong, X. (2020). Epidemiología de la Enfermedad. En Ezpeleta, D y García, D (1.), *Manual COVID-19 para el neurólogo general*. (pp. 19-23). Ediciones SEN. https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf
- Láines, J. (2020). Prólogo. En Ezpeleta, D y García, D (1.), *Manual COVID-19 para el neurólogo general*. (pp. 5). Ediciones SEN. https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf
- Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G., Ahuja, A., Yung, M., Leung, C., Chung, S., Sung, J. (2003). A major outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *The New England journal of medicine*. 348(20), 1986-94. DOI: 10.1056/NEJMoa030685.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Xiang, D., Miao, X., Li, Y., Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 77(6). 683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sagawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Inoue, K., Kubokawa, K., Ogihara, S., Shimizu, T., Enomoto, N., Ishihara, H., Furuya, S., Yamamoto, T y Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 94(1). 55-58. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- MSP Ecuador, (2020). Coronavirus COVID-19. *Ministerio de Salud Pública*. <https://www.salud.gob.ec/coronavirus-covid-19/>

- Pastrian, S. (2020). Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismo de patogénesis y de Respuesta Inmune. *International journal of odontostomatology*, 14(3), 333-337. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., Griffith, B. (2020). COVID-19 –associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 119-120. Doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Ríos, A. (13 de enero del 2021). América Latina y el Caribe: número de casos de COVID-19 por país. *Statista*. <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
- Saad, M., Omrani, A., Baig, K., Bahloul, A., Elzein, F., Abdul, M., Selim, M., Mutairi, M., Nakhli, D., Aidaroos, A., Sherbeen, N., Kashan. H., Memish, Ziad., Albarak, A. (2014). Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*. 29(2014), 301-306. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003>
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbiología Clínica SEIMEC. (2020). Documento de posicionamiento de la SEIMEC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. *SEIMEC*. 1-7. https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D y Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal Thrombosis and Haemostasis*. 18(1). 1094-1099. Doi: 10.1111/jth.14817
- Tesini, B. (Julio, 2020). Coronvirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS). *Manual MSD*. <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/virus->

respiratorios/coronavirus-y-s%C3%ADndromes-respiratorios-agudos-covid-19-mers-y-sars

Trillo, S y Erro, M. (2020). Manejo de complicaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2. En Ezpeleta, D y García, D, *Manual COVID-19 para el neurólogo general*. (pp. 55-60). Ediciones SEN. https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf

Vaira, L., Salzano, G., Deiana, G., Riu, G. (2020). Anosmia and Ageusia: Common Finding in COVID-19 Patients. The American Laryngological, Rhinological and Otological Society. 130. 1787-1787. DOI: 10.1002/lary.28692